



REC'D 03 DEC 2003

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 49 325.1

**Anmeldetag:** 22. Oktober 2002

**Anmelder/Inhaber:** Basell Polyolefine GmbH, Wesseling/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung von substituierten  
Indenen

**IPC:** C 07 C 13/28

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Mai 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

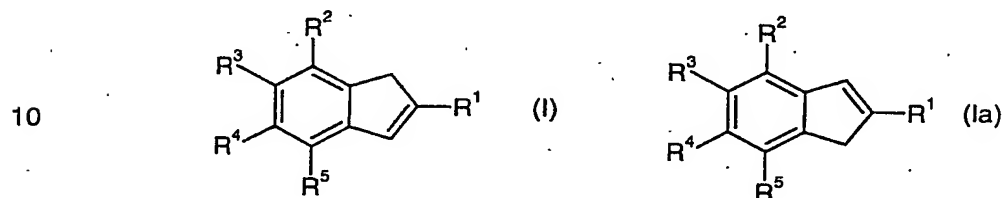
Werner

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

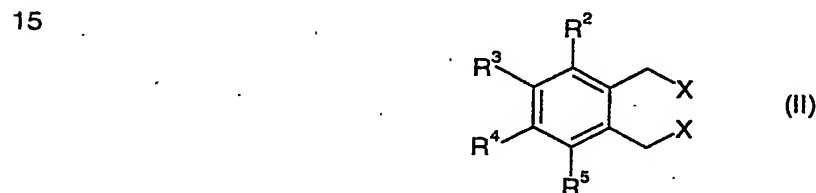
## Verfahren zur Herstellung von substituierten Indenen

## Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein einfaches und effizientes Verfahren zur Herstellung von speziell substituierten Indenen der Formel (I) oder deren Doppelbindungsisomere der Formel (Ia)



als Ausgangsstoffe dienende Verbindungen der Formel (II)



20

worin

$R^1$  ein  $C_1$ - $C_{40}$  Kohlenwasserstoffrest ist,

$R^2$  ein  $C_6$ - $C_{40}$  substituierter oder unsubstituierter Arylrest ist, wobei die Substituenten dieses Arylrestes Kohlenwasserstoffreste darstellen, die keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome enthalten,

25

$R^3$ - $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder einen  $C_1$ - $C_{40}$ -Kohlenwasserstoffrest stehen, der keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome enthält, oder  $R^2$  mit  $R^3$  ein cyclisches System bilden, und

30

X ein Halogenatom ist,

sowie die Verwendung der Verbindung der Formel (II) als Ausgangsprodukt zur Synthese von substituierten Indenen.

35

Substituierte Indene sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen in den Bereichen Pharmazie (Negwer, VCH 1987, S. 1703 ff.), Pflanzenschutz, Feinchemikalien, Flüssigkristallen und Metallocen-Katalysatoren für die Polymerisation von  $\alpha$ -Olefinen (Chem. Rev. 2000, Heft 4).

40

Ausgehend von substituierten Indenen sind chirale ansa-Metallocene erhältlich, die eine große Bedeutung als Übergangsmetallkomponente von hochaktiven Katalysatoren bei der stereospezifischen Olefinpolymerisation besitzen.

5 Durch Variation des Ligandensystems, beispielsweise durch Substitution, können die Katalysator-Eigenschaften gezielt beeinflusst werden. Hierdurch ist es möglich, die Polymerausbeute, die Molekulargewichtsverteilung, die Taktizität und den Schmelzpunkt der Polymere im gewünschten Maß zu verändern (Chem. Rev. 2000, Heft 4). Als besonders hochaktive und stereoselektive Katalysatorsysteme haben sich verbrückte Zirkonocene erwiesen, die als  $\pi$ -Liganden Indenylreste  
10 enthalten, die in der Position 1 die Brücke, in Position 2 bevorzugt einen Kohlenwasserstoffrest, insbesondere einen Alkylrest, und in Position 4 einen weiteren Kohlenwasserstoffrest, insbesondere einen substituierten oder unsubstituierten Aromaten, tragen, wie in US 5,770,753 und US 5,723,640 beschrieben. Die verwendeten Ligandsysteme für diese hochaktiven Metallocene werden aus den entsprechend substituierten Indenen hergestellt.

15

Die Kosten für die Darstellung der zur Metallocensynthese benötigten Indene stellen einen wichtigen Anteil an den Gesamtkosten der Metallocensynthese dar. Für die Darstellung 2-alkyl-4-arylsubstituierter Indene wurden verschiedene Verfahren beschrieben, wie in US 5,770,753, US 5,723,640, WO 98/40331 und US 5,789,634 beschrieben. Der Arylrest in der 4-Position wird in  
20 der Regel durch eine übergangsmetallkatalysierte Aryl-Aryl-Kupplung entweder direkt am Anfang der Synthesesequenz oder erst nach Aufbau des Indanon- bzw. Indenylgerüsts eingeführt. In den oben genannten Syntheseverfahren wird der Alkylrest in 2-Position am Indenylgerüst immer vor dem Aufbau des 1-Indanon-Systems eingeführt.

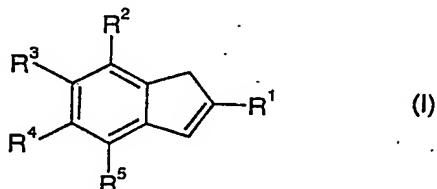
In Organometallics 1993, 12, 4391-4401 wird die Synthese von in 2-Position verbrückten und am  
25 Sechsring unsubstituierten Bisindenylmetallocenen beschrieben, bei denen die beiden in 2-Position verbrückten Indenylliganden direkt durch Reaktion des Bisgrignards von  $\alpha,\alpha$ -Dichlor-o-xylol mit einem entsprechenden Verbrückungsreagenz aufgebaut werden. In Organometallics 1999, 18, 4147-4155 wird die Synthese von in 2-Position mit sterisch anspruchsvollen Arylresten substituierten und am Sechsring unsubstituierten Indenen beschrieben, ebenfalls durch Reaktion  
30 des Bisgrignards von  $\alpha,\alpha$ -Dichlor-o-xylol mit einem entsprechend substituierten Benzoessäuremethylester.

Die bisher bekannten Synthesen zur Darstellung von 2-alkyl-4-aryl- bzw. 2-alkyl-7-aryl-substituierten Indenen mit variierender 2-Position am Indenylsystem von Ansa-Metallocenen bei  
35 festgelegtem Substituenten in 4 bzw. 7-Position am Indenylsystem sind noch zu zeitaufwendig und damit zu kostenintensiv.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches, flexibles, schnelles und kostengünstiges Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Alkyl-4-Aryl-Indenen bzw. 2-

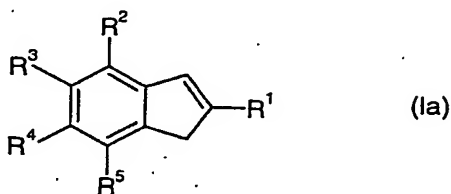
Alkyl-7-Aryl-Indenen zu finden, welches die Nachteile der bekannten Verfahren vermeidet und insbesondere eine einfache Variation der Reste in der 2-Position am Indenylsystem erlaubt. Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Indenen der Formel (I)

5



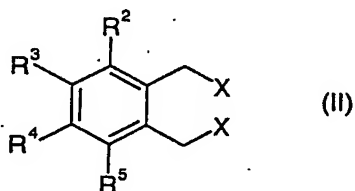
10 und deren Doppelbindungsisomere der Formel (Ia)

15



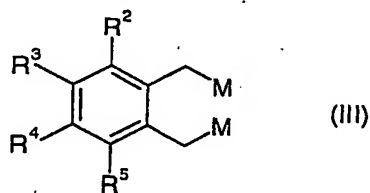
gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel (II)

20



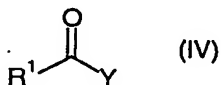
25 zu einer Bisorganometallverbindung der Formel (III)

30



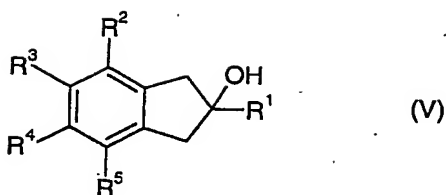
umgesetzt wird, die mit einer Verbindung der Formel (IV)

35



zu einem Indanol der Formel (V)

40

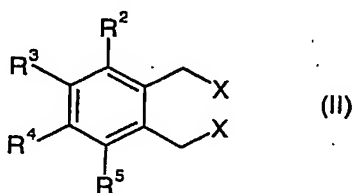


umgesetzt wird, welches durch Wassereliminierung zu einem Inden der Formel (I) oder (Ia) umgewandelt wird,

worin

- 10  $R^1$  ein  $C_1$ - $C_{40}$  Kohlenwasserstoffrest ist,  
 $R^2$  ein  $C_6$ - $C_{40}$  substituierter oder unsubstituierter Arylrest ist, wobei die Substituenten dieses Arylrestes Kohlenwasserstoffreste darstellen, die keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome enthalten,  
 15  $R^3$ - $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder einen  $C_1$ - $C_{40}$ -Kohlenwasserstoffrest stehen, der keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome enthält, oder die Reste  $R^2$  und  $R^3$  zusammen ein cyclisches System bilden, das keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome enthält, oder  $R^2$  mit  $R^3$  ein cyclisches System bilden,  
 $X$  ein Halogenatom ist,  
 20  $M$  für Lithium, Natrium, Kalium oder Magnesiummonohalogenid steht oder zwei Reste  $M$  für ein Magnesium stehen, und  
 $Y$  eine nucleophile Abgangsgruppe ist.

Weiterhin wurden Verbindungen der Formel (II)



gefunden, wobei  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $X$  die Bedeutung wie oben genannt haben, sowie die Verwendung dieser Verbindungen als Ausgangsprodukte zur Synthese von substituierten Indenen.

- 35  $R^1$  ist beispielsweise ein  $C_1$ - $C_{20}$  Alkylrest, ein  $C_6$ - $C_{18}$  Arylrest, ein  $C_7$ - $C_{40}$  Arylalkyl- oder  $C_7$ - $C_{40}$  Alkylarylrest. Bevorzugt ist  $R^1$  ein  $C_1$ - $C_{20}$  Alkylrest, insbesondere ein linearer, verzweigter oder cyclischer  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylrest.

$R^2$  ist ein  $C_6$ - $C_{40}$  substituierter oder unsubstituierter Arylrest, wobei die Substituenten dieses Arylrestes Kohlenwasserstoffreste darstellen, die keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome enthalten. Bevorzugt ist  $R^2$  ein substituierter oder unsubstituierter  $C_6$ - $C_{18}$  Arylrest wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl, Phenanthryl, 3-tert.-Butylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Di-(tert.-butyl)-phenyl, 4,4'-Biphenyl oder 3,5-Di-(phenyl)-phenyl.

$R^3$ - $R^5$  sind gleich oder verschieden und stehen für Wasserstoff oder einen  $C_1$ - $C_{40}$ -Kohlenwasserstoffrest, der keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome enthält. Beispiele für solche Kohlenwasserstoffreste sind tert.-Butyl, tert.-Pentyl, 1-Adamantyl, Phenyl, 1-Naphthyl, Phenanthryl, 3-tert.-Butylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Di-(tert.-butyl)-phenyl, 4,4'-Biphenyl oder 3,5-Di-(phenyl)-phenyl. Besonders bevorzugt stehen  $R^3$  -  $R^5$  für Wasserstoff.

Die Reste  $R^2$  und  $R^3$  können zusammen ein cyclisches System bilden, das keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome enthält, wobei  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit den sie verbindenden Atomen insbesondere für eine substituierte oder unsubstituierte 1,3-Butadien-1,4-diylgruppe stehen. Besonders bevorzugt stehen  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit den sie verbindenden Atomen für eine unsubstituierte 1,3-Butadien-1,4-diylgruppe.

X bedeutet ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod, wobei X bevorzugt gleich Chlor ist.

M steht bevorzugt für Magnesiummonochlorid.

Y ist eine nucleophile Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, ein  $R^6$ CO<sub>2</sub>-Rest oder ein OR<sup>6</sup>-Rest. Bevorzugt ist Y ein OR<sup>6</sup>-Rest, worin  $R^6$  ein  $C_1$ - $C_{40}$ -Kohlenwasserstoffrest ist, wie beispielsweise ein  $C_1$ - $C_{20}$  Alkylrest, ein  $C_6$ - $C_{18}$  Arylrest, ein  $C_7$ - $C_{40}$  Arylalkyl- oder  $C_7$ - $C_{40}$  Alkylarylrest. Bevorzugt ist  $R^6$  ein  $C_1$ - $C_{10}$  Alkylrest.

Wasserstoffatome, die in  $\alpha$ -Stellung zu aromatischen Resten oder zu vinylischen Gruppen stehen, sind beispielsweise benzyllische Wasserstoffatome, wie in der Methylgruppe ( $CH_3$ - $C_6H_5$ ) von Toluol oder in der Methingruppe ( $(CH_3)_2CH$ - $C_6H_5$ ) von Cumol, oder allyllische Wasserstoffatome wie in der Methylengruppe ( $CH_2=CH$ - $CH_2$ - $CH_3$ ) von 1-Buten.

Soweit nicht weiter eingeschränkt bedeutet Alkyl einen linearen, verzweigten oder auch cyclischen Rest wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, n-Heptyl oder n-Oktyl.

Bevorzugt ist das oben beschriebene erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von substituierten Indenen der Formel (I) oder (Ia), worin

- $R^1$  ein linearer, verzweigter oder cyclische  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylrest ist,  
 $R^2$  ein  $C_6$ - $C_{18}$  substituierter oder unsubstituierter Arylrest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 1-Naphthyl, Phenanthryl, 3-tert.-Butylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Di-(tert.-butyl)-phenyl, 4,4'-Biphenyl und 3,5-Di-(phenyl)-phenyl,  
 5  $R^3$ - $R^5$  gleich Wasserstoff ist,  
 X ein Chloratom ist,  
 M für Magnesiummonochlorid steht, und  
 Y  $OR^6$  ist, worin  $R^6$  ein linearer, verzweigter oder cyclische  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylrest ist.
- 10 In der bevorzugten Ausführungsform können die Reste und Substituenten folgendermaßen näher charakterisiert werden.

- $R^1$  ist ein linearer, verzweigter oder cyclische  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylrest. Beispiele für den Rest  $R^1$  sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, Cyclopentyl, n-Hexyl,  
 15 Cyclohexyl, n-Heptyl, n-Octyl oder n-Decyl.

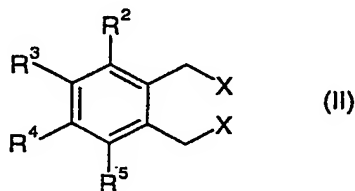
- $R^2$  ist ein  $C_6$ - $C_{18}$  substituierter oder unsubstituierter Arylrest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 1-Naphthyl, Phenanthryl, 3-tert.-Butylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Di-(tert.-butyl)-phenyl, 4,4'-Biphenyl und 3,5-Di-(phenyl)-phenyl. Besonders bevorzugt ist  $R^2$  gleich Phenyl,  
 20 1-Naphthyl, 4-tert.-Butylphenyl und 3,5-Di-(tert.-butyl)-phenyl.

- Y ist gleich  $OR^6$ , wobei  $R^6$  ein linearer, verzweigter oder cyclische  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylrest ist, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, Cyclopentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, n-Heptyl, n-Octyl oder n-Decyl. Bevorzugt ist  $R^6$  gleich Methyl oder Ethyl.

25

Besonders bevorzugt ist das erfindungsgemäße Verfahren, in dem die Verbindung der Formel (II)

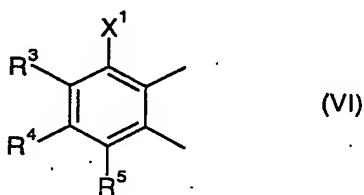
30



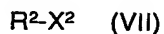
, wobei die Reste X,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  wie oben definiert sind,

- 35 durch eine Übergangsmetallkatalysierte Kupplung einer Verbindung der Formel (VI)

40



mit einer Verbindung der Formel (VII)



- 5 hergestellt wird, wobei zunächst entweder die Verbindung der Formel (VI) oder die Verbindung der Formel (VII) in eine entsprechende metallorganische Verbindung, insbesondere eine Lithium- oder Grignardverbindung umgewandelt wird, und das Kupplungsprodukt der Formel (VIII)

10



(VIII)

15

mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt wird und gegebenenfalls die dabei eingeführten Halogenatome anschließend durch andere Halogenatome substituiert werden, wobei die Verbindung der Formel (II) entsteht,

wobei

- 20  $X^1$  gleich Halogen ist, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Chlor, und  
 $X^2$  gleich Halogen ist, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Brom.

- 25 Verbindungen der Formeln (VI) und (VII) sind kommerziell erhältlich. Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (VI) oder (VII) in die entsprechenden lithiumorganischen Verbindungen oder Grignardverbindungen kann nach literaturbekannten Methoden erfolgen oder die metallorganischen Verbindungen sind in einigen Fällen auch kommerziell erhältlich. Die Synthese entsprechender Grignard-Reagenzien ist z.B. in Holm, Torkil, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1981, 464-467 beschrieben. Die Synthese weiterer metallorganischer Reagenzien ausgehend von den Verbindungen der Formeln (VI) und (VII) betrifft Standardverfahren der metallorganischen Chemie, und kann beispielsweise aus March, Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage 1992 sowie der
- 30 dort angegebenen Literatur entnommen werden.

- Die Übergangsmetallkatalysierte Aryl-Aryl-Kupplung zur Synthese der Verbindung der Formel (VIII) ist bekannt und kann nach literaturbekannten Verfahren erfolgen, wie beispielsweise in
- 35 Synthesis 1990, 147-148 beschrieben. Somit sind auch die bei der Kupplungsreaktion bevorzugt eingesetzten Übergangsmetallkatalysatoren literaturbekannt und in der Regel kommerziell erhältlich.

- Als Übergangsmetallkatalysatoren können prinzipiell Übergangmetallkomplexe der 8. bis 10. Gruppe des Periodensystems der Elemente, insbesondere der 10. Gruppe verwendet werden.
- 40



Besonders gut eignen sich Komplexverbindungen des Nickels oder des Palladiums, insbesondere Komplexverbindungen des Nickels, wie beispielsweise Nickel(II)chlorid, [1,3-

Bis(diphenylphosphino)-propan]-nickel(II)-chlorid ( $\text{NiCl}_2[\text{dppp}]_2$ ), [1,2-Bis(diphenylphosphino)-ethan]-nickel(II)-chlorid ( $\text{NiCl}_2[\text{dppe}]_2$ ), Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid, [1,1'-

- 5 Bis(diphenylphosphino)-ferrocen]-nickel(II)-chlorid-Methylenchlorid-Komplex. Für den Fall, dass statt einer lithium- oder magnesiumorganischen Arylverbindung eine Arylboronsäure in der Kupplung eingesetzt wird, werden besonders bevorzugt Komplexverbindungen des Palladiums als Katalysatoren verwendet, wie in WO 98/40331 und der dort zitierten Literatur beschrieben.

- 10 Die Kupplungsreaktion zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII) wird in geeigneten, den Reaktionspartner angepassten, inerten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol etc. unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

- 15 Die Umwandlung der beiden Methylgruppen in den Verbindungen der Formel (VIII) in zwei Halogenmethylgruppen (Formel (II) ist prinzipiell literaturbekannt und erfolgt üblicherweise durch radikalische Seitenkettenhalogenierung mit Bromierungsmitteln wie beispielsweise elementarem Brom oder N-Bromsuccinimid oder mit Chlorierungsreagenzien wie elementarem Chlor oder Sulfurylchlorid (siehe March, Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage 1992 sowie der dort angegebenen Literatur).

- 20 Ebenfalls ist der Austausch der Halogenreste X in Verbindungen der Formel (II) durch andere Halogenreste X eine literaturbekannte Methode und wird beispielsweise in March, Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage 1992 sowie der dort angegebenen Literatur beschrieben.

- 25 Die Darstellung der Verbindung der Formel (III) kann in Anlehnung an literaturbekannte Vorgehensweisen, wie in Organometallic 1993, 12, 4398 beschrieben, erfolgen. Außer Magnesium in Form von Spänen oder Pulvern, die gegebenenfalls mit 1,2-Dibromethan angeätzt, das heißt aktiviert werden können, können auch andere hochaktive Magnesiumquellen wie beispielsweise Magnesium-Anthracen, eingesetzt werden, um aus den Verbindungen der Formel (II) die Verbindungen der Formel (III) herzustellen.

- 30 Die Umsetzung der Verbindung der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (IV) unter Ausbildung von Verbindungen der Formel (V) stellt prinzipiell eine literaturbekannte Methode dar und kann in Anlehnung an Organometallic 1993, 12, 4398 oder Organometallics 1999, 18, 4147-4155 durchgeführt werden. Das gebildet Indan-2-ol kann nach Standardmethoden wie beispielsweise in US 5,770,753 beschrieben, zum Inden der Formel (I) oder (Ia) dehydratisiert werden. Als saure Katalysatoren kommen beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure oder ein stark saurer Ionenaustauscher in Frage.

- 40 Die Erfindung wird durch folgende, die Erfindung jedoch nicht einschränkende Beispiele erläutert:

## Allgemeine Angaben:

Die Herstellung und Handhabung der organometallischen Verbindungen erfolgte, falls nicht weiter spezifiziert, unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit unter Argon-Schutzgas (Schlenk-Technik bzw. Glove-Box). Alle benötigten wasserfreien Lösungsmittel wurden vor Gebrauch mit Argon gespült und über Molsieb absolutiert. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden bei 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  gemessen. Chromatographische Reinigungen wurden mit Fluka Silica 60 (230 – 400 mesh) durchgeführt.

## Beispiel 1:

## 4-tert-Butyl-2',3'-dimethyl-biphenyl

23,8 g (1.1 eq.) Magnesium (für Grignard Reaktionen von Aldrich) wurden in 95 ml Tetrahydrofuran (THF) suspendiert und durch Zugabe einer geringen Menge Iod aktiviert. Anschließend wurden 62,7 g (0,45 mol) 2,3-Dimethylchlorbenzol zugegeben. Um die Grignard Reaktion zu starten, wurden einige Tropfen 1,2-Dibromethan vorsichtig zugegeben. Nach dem erfolgreichen Reaktionsstart wurden die verbleibenden 62,7 g (0,45 mol) 2,3-Dimethylchlorbenzol verdünnt in 380 ml THF tropfenweise so zugegeben, dass die Reaktionslösung leicht siedete. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch so lange am Rückfluß erhitzt, bis das Magnesium weitestgehend ab reagiert war (2h). Nachdem das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur abgekühlt war, wurden weitere 95 ml THF zu der viskosen Mischung hinzugefügt. In einem weiteren Reaktionskolben wurden 190,0 g (0,89 mol) p-tert-Butyl-brombenzol in 190 ml THF verdünnt vorgelegt. Dazu wurden 1,0 g (1 mol %) Nickel(II)chlorid hinzugefügt, gefolgt von der vorsichtigen Zugabe der Grignard-Lösung. Die Temperatur stieg dabei kurzzeitig auf 80°C. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden bei 50 – 55°C gerührt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden vorsichtig 190 ml 2 molare Salzsäure zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 200 ml), die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus siedendem Ethanol umkristallisiert und es wurden zwei Kristallfraktionen erhalten (1. Fraktion: 139,3 g, 100 % laut GC / 2. Fraktion: 20,5 g, 96,2 % laut GC). Vereinte Ausbeute: 159,8 g (0,67 mol / 75 %).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,41 ("d", 2H, aromatic), 7,21 ("d", 2H, arom.), 7,14 – 7,07 (m, 3H, arom.), 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,36 (s, 9H, tert-Butyl) ppm.

## Beispiel 2

## 4-tert-Butyl-2',3'-bis-brommethyl-biphenyl

137,2 g (0,58 mol) 4-tert-Butyl-2',3'-dimethyl-biphenyl wurden in 576 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. 205,1 g (1,15 mol) N-Brom-succinimid und 1,37g (8,3 mmol) AIBN wurden zugegeben und

- das Gemisch rasch auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung (3h laut Dünnschichtchromatographie) wurde das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur abgekühlt und das ausgefallene Succinimid durch Filtration entfernt. Der Filterkuchen wurde mit weiterem Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum eingeeengt. Es wurden 259,5 g Rohprodukt erhalten. 550 ml Ethanol wurden zugegeben und über Nacht zur Kristallisation stehen gelassen. Da keine Kristalle ausgefallen waren, wurde ein kleines Kristall des Produktes aus einem vorhergehenden Versuch zu der Lösung gegeben. Das Produkt kristallisierte rasch aus, die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit Ethanol gewaschen.
- 10 Ausbeute: 179,8 g (0,45 mol / 79 % / 84.4 % by GC).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,45, 7,38, 7,31, 7,21 (4 x m, 7H, arom.), 4,78, 4,61 (2 x s, 2 x 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 1,36 (s, 9H, tert-Butyl) ppm.

## Beispiel 3

## 15 4-tert-Butyl-2',3'-bis-chlormethyl-biphenyl

- 40,0 g (101,0 mmol) tert-Butyl-2,3-bis-brommethyl-biphenyl wurden in 660 ml DMF gelöst. 25,7 g (6 eq.) Lithiumchlorid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurden 500 ml Wasser und 300 ml Diethylether hinzugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 x 150 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 100 ml) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde ein gelbes Öl erhalten. Kristallisation aus 200 ml Ethanol ergaben 17,9 g weißer Kristalle. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingeeengt und zur Kristallisation stehen gelassen. Es wurden weitere
- 25 5,5 g einer 2. Kristallfraktion erhalten. Vereinigte Ausbeute 23,4 g (76 mmol / 75 % / 89.5 % by GC).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,46 – 7,26 (m, 7H, arom.), 4,86, 4,67 (2 x s, 2 x 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 1,36 (s, 9H, tert-Butyl).

## 30 Beispiel 4

## 4-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-methyl-1H-inden und 7-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-methyl-1H-inden

- 8,4 g (20,0 mmol) Magnesium – Anthracen \* 3 THF wurden in 100 ml THF gelöst. Eine Lösung von 3,07 g (10,0 mmol) tert-Butyl-2,3-bis-chlormethyl-biphenyl in 20 ml THF wurde tropfenweise bei 0°C innerhalb von 30 Minuten dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Eine Probe wurde entnommen und hydrolysiert (GC-Analyse: 60 % Bildung des Bisgrignards + Bildung von Oligomeren). Eine Lösung von 741 mg (1 eq.) Methylacetat in 30 ml THF wurde tropfenweise bei 0°C innerhalb von 30 Minuten zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wurde
- 35
- 40

das Reaktionsgemisch zu einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum erdampft. Eine GC-Analyse der Rohproduktes (7,28 g) zeigte 15 % des gewünschten Indanols neben Anthracen und weiteren Nebenprodukten. Anthracen wurde durch Säulenchromatographie mit dem Laufmittel Heptan entfernt, das Indanol wurde mit dem Lösungsmittelgemisch Methylenchlorid/Ethanol 1:1 eluiert. Das nach der Entfernung der Lösungsmittel erhaltene gelbe Öl (2,3 g, 64,4 % Indanol laut GC) wurde in 40 ml Toluol gelöst und in Gegenwart von 5 mol% p-Toluolsulfonsäure für 1,5 Stunde am Wasserabscheider refluxiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 40 ml) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Aufreinigung wurden 0,72 g (2,8 mmol / 28 %) einer 1:1 Mischung der erwünschten Indene (93 % by GC) erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,48 – 7,14 (m, arom.), 6,72, 6,54 (2 x s, =C-H), 3,42, 3,38 (2 x s, CH<sub>3</sub>), 2,16 ("s", CH<sub>2</sub>), 1,39 ("s", tert-Butyl) ppm.

15

## Beispiel 5

## 4-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-methyl-indan-2-ol

633 mg (26 mmol, 4 eq.) Mg-Pulver (50 mesh / Aldrich) wurden im Vakuum mit Hilfe eines Heißluftföns getrocknet. 10 ml THF und 10 Tropfen 1,2-Dibromethan wurden zugegeben. Das Gemisch wurde zum Rückfluß erhitzt bis eine Gasentwicklung stattfand und die Aktivierung beendet war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und 10 ml frisches THF wurden zugegeben. Eine Lösung von 2,0 g (6,5 mmol) tert-Butyl-2,3-bis-chlormethyl-biphenyl in 120 ml THF wurde zugegeben und die Suspension für 3 Stunden kräftig bei Zimmertemperatur gerührt. Über Nacht wurde das Rühren fortgesetzt und die erhaltene leicht grüne trübe Lösung wurde filtriert, um überschüssiges Magnesium zu entfernen. Das Filtrat wurde auf -78°C gekühlt und eine Lösung von 482 mg (6,51 mmol) Methylacetat in 60 ml THF wurde tropfenweise in einem Zeitraum von 1 Stunde zugegeben. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmt. Anschließend wurden 80 ml Wasser hinzugefügt und die Lösung im Vakuum aufkonzentriert. Um die Magnesiumsalze zu lösen, wurden 3 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, und anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit einem Heptan / Dichlormethan-Gemisch die unpolaren Nebenprodukte abgetrennt wurden und mit reinem Dichlormethan das Produkt eluiert wurde, das als gelbes Produkt erhalten wurde. Ausbeute: 0,64 g (2,28 mmol / 35 % / 94.5 % by GC). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,43 – 7,22 (m, 7H, arom.), 3,08 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,35 (s, 9H, tert-Butyl) ppm.

40

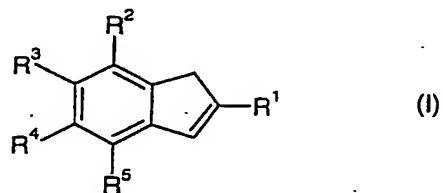
## Beispiel 6

## 4-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-isopropyl-indan-2-ol

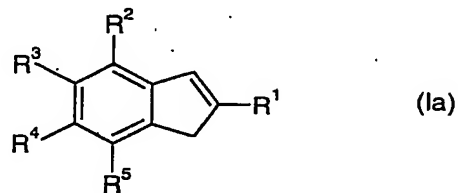
633 mg (26 mmol, 4 eq.) Mg-Pulver (50 mesh / Aldrich) wurden im Vakuum mit Hilfe eines Heißluftföns getrocknet. 10 ml THF und 10 Tropfen 1,2-Dibromethan wurden zugegeben. Das Gemisch wurde zum Rückfluß erhitzt bis eine Gasentwicklung stattfand und die Aktivierung beendet war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und 10 ml frisches THF wurden zugegeben. Eine Lösung von 2,0 g (6,5 mmol) tert-Butyl-2,3-bis-chlormethyl-biphenyl in 120 ml THF wurde zugegeben und die Suspension für 3 Stunden kräftig bei Zimmertemperatur gerührt. Über Nacht wurde das Rühren fortgesetzt und die erhaltene leicht grüne trübe Lösung wurde filtriert, um überschüssiges Magnesium zu entfernen. Das Filtrat wurde auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und eine Lösung von 665 mg (6,51 mmol) Isobuttersäuremethylester in 60 ml THF wurde tropfenweise in einem Zeitraum von 1 Stunde zugegeben. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 2 Stunden auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Anschließend wurden 80 ml Wasser hinzugefügt und die Lösung im Vakuum aufkonzentriert. Um die Magnesiumsalze zu lösen, wurden 3 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, und anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit einem Heptan / Dichlormethan-Gemisch die unpolaren Nebenprodukte abgetrennt wurden und mit reinem Dichlormethan das Produkt eluiert wurde, das als gelbes Produkt erhalten wurde. Ausbeute: 0,66 g (2,14 mmol / 33 % / 96 % by GC).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,41 – 7,21 (m, 7H, arom.), 3,18 – 2,91 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1,92 (m, 1H, CH), 1,36 (s, 9H, tert-Butyl), 1,02 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

## Patentansprüche

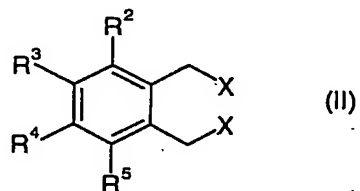
1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Indenen der Formel (I)



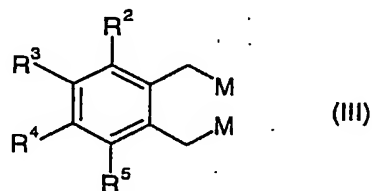
10 und deren Doppelbindungsisomere der Formel (Ia)



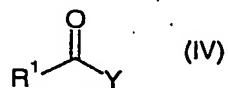
dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (II)



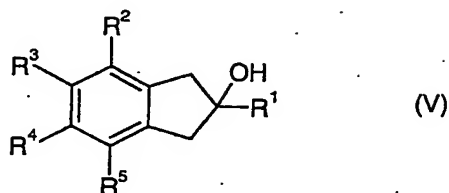
25 zu einer Bisorganometallverbindung der Formel (III)



umgesetzt wird, die mit einer Verbindung der Formel (IV)



zu einem Indanol der Formel (V)



umgesetzt wird, welches durch Wassereliminierung zu einem Inden der Formel (I) oder (Ia) umgewandelt wird,

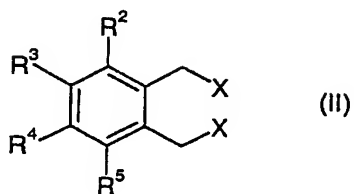
worin

- R<sup>1</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> Kohlenwasserstoffrest ist,
- R<sup>2</sup> ein C<sub>6</sub>-C<sub>40</sub> substituierter oder unsubstituierter Arylrest ist, wobei die Substituenten dieses Arylrestes Kohlenwasserstoffreste darstellen, die keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen α-ständige Wasserstoffatome enthalten,
- R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>-Kohlenwasserstoffrest stehen, der keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen α-ständige Wasserstoffatome enthält, oder die Reste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen ein cyclisches System bilden, das keine zu aromatischen Resten oder vinylischen Gruppen α-ständige Wasserstoffatome enthält, oder R<sup>2</sup> mit R<sup>3</sup> ein cyclisches System bilden,
- X ein Halogenatom ist,
- M für Lithium, Natrium, Kalium oder Magnesiummonohalogenid steht oder zwei Reste M für ein Magnesium stehen, und
- Y eine nucleophile Abgangsgruppe ist.

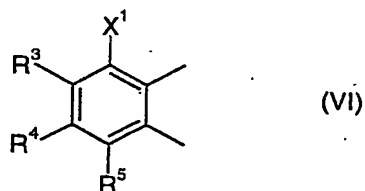
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

- R<sup>1</sup> ein linearer, verzweigter oder cyclische C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest ist,
- R<sup>2</sup> ein C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> substituierter oder unsubstituierter Arylrest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 1-Naphthyl, Phenanthryl, 3-tert.-Butylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Di-(tert.-butyl)-phenyl, 4,4'-Biphenyl und 3,5-Di-(phenyl)-phenyl,
- R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff ist,
- X ein Chloratom ist,
- M für Magnesiummonochlorid steht, und
- Y OR<sup>6</sup> ist, worin R<sup>6</sup> ein linearer, verzweigter oder cyclische C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest ist.

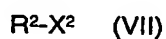
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (II)



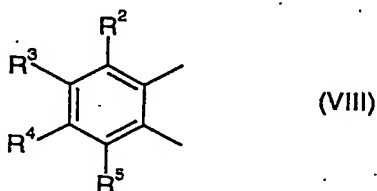
durch eine übergangsmetallkatalysierte Kupplung einer Verbindung der Formel (VI)



mit einer Verbindung der Formel (VII)



hergestellt wird, wobei zunächst entweder die Verbindung der Formel (VI) oder die Verbindung der Formel (VII) in eine entsprechende metallorganische Verbindung umgewandelt wird, und das Kupplungsprodukt der Formel (VIII)



mit einem Halogenierungsmittel zu einer Verbindung der Formel (II) umgesetzt wird,

30 wobei

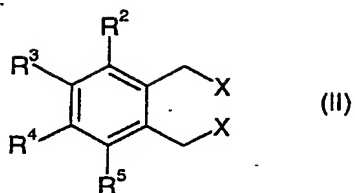
$X^1$  gleich Halogen ist, und  
 $X^2$  gleich Halogen ist.

35

40



## 4. Verbindung der Formel (II)



10 , wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und X die Bedeutung wie in Anspruch 1 oder 2 haben.

15 5. Verwendung der Verbindung der Formel (II) gemäß Anspruch 4 als Ausgangsprodukt zur Synthese von substituierten Indenen.

20

25

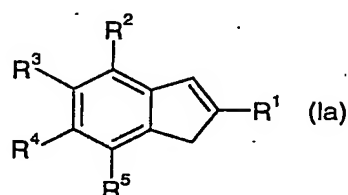
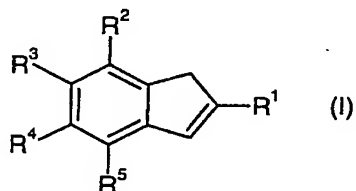
30

35

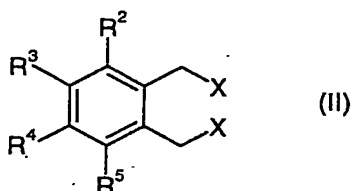
40

## Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein einfaches Verfahren zur Herstellung von speziell substituierten Indenen der Formel (I) oder (Ia)



als Ausgangsstoffe dienende Verbindungen der Formel (II)



sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel (II) als Ausgangsprodukt zur Synthese von substituierten Indenen.